

⑨日本国特許庁
公開特許公報

①特許出願公開
昭53-34745

⑤Int. Cl².
C 07 C 63/52
C 07 C 51/00

識別記号

⑥日本分類
16 C 64

厅内整理番号
7330-43

⑦公開 昭和53年(1978)3月31日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全4頁)

⑧2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸の
製法

⑨特 願 昭51-109090
⑩出 願 昭51(1976)9月11日
⑪發明者 山田有比呂
高石市東羽衣3-19-7
同 伊達隆文

堺市北田出井町3-5-2

⑫發明者 武本宣教
堺市庭代台4-35-6
同 藤井恭一
堺市南三国ヶ丘町1-2-2
⑬出願人 協和醸酵工業株式会社
東京都千代田区大手町一丁目6番1号

明細書

1. 発明の名称

2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸
の製法。

2. 特許請求の範囲

一般式(Ⅰ) R₁--C(NH₂)-COOH で表わされる
2-(4-アルキルフェニル)-2-アミノブ
ロピオン酸を酸性水溶液中でジアゾ化分解し、
得られる一般式(Ⅱ) R₁--C(OH)-COOH で表
わされる 2-(4-アルキルフェニル)-2-
オキシプロピオン酸を水素化分解することを特
徴とする一般式(Ⅲ) R₁--CH₂-CH(OH)-COOH で表わ
される 2-(4-アルキルフェニル)プロピオ
ン酸の製法。(但し式中 R₁ はメチル、エチル、
プロピル、ローブチル、イソブチル、ローベン
などのアルキル基
より選ばれる基を示す。)

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式(Ⅰ) R₁--CH₂-COOH (式
中 R₁ はメチル、エチル、プロピル、ローブチ

ル、イソブチル、ローベンチルより選ばれる基
より選ばれる基を示す。) で表わされる 2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸(以下化合物(I)といふ)の製法に関する。更に詳しくは、本発明は一般式(Ⅱ) R₁--C(OH)-COOH (式中、R₁ は前記と同意義を有する。) で表わされる 2-(4-アルキルフェニル)-2-アミノブロピオン酸(以下化合物(Ⅱ)といふ)を酸性水溶液中でジアゾ化分解し、得られる一般式(Ⅲ) R₁--CH₂-CH(OH)-COOH (式中、R₁ は前記と同意義を有する。) で表わされる 2-(4-アルキルフェニル)-2-オキシプロピオン酸(以下化合物(Ⅲ)といふ)を水素化分解することを特徴とする 2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸の製法に関する。その目的とするところは、炎症を抑制する作用を有する 2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸の新規な工業的製法を提供するにある。

従来、2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸の製造法としては、特公昭 40-7491 号、

特公昭43-22297号、特公昭47-18105号、特開昭51-95035号などの各公報に記載の方法が知られている。

特公昭40-7491号記載の方法は4-アルキルフェニル酢酸エステルから4工程を経て2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸を得る方法であるが、得られた2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸中に原料のアルキルフェニル酢酸エステルが混入して精製が難しい。

特公昭43-22297号記載の方法は一般式 (N) $R_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \overset{\text{CH}_3}{\text{C}} - \text{CH} - X$ (式中、 R_2 はアルキル基を示し、Xはニトリル、カルボン酸エステル、アミドを示す。)で表わされる4-アルキルフェニルエタン誘導体を加水分解して、2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸を得る方法であるが、一般式(N)で表わされる化合物を合成しにくいという難点がある。

特公昭47-18105号記載の方法は一般式 (V)

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ R_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(\text{O}) - \text{NH} - \text{NH}_2 \end{array}$$
 (式中、 R_2 はアルキル基を示す。)

これを水素化分解して2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸を製造する方法である。この方法は最初の2-(4-アルキルフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸の収率が低く、操作中にシアンガスが発生するので、工業的に有利でない。

かくのごとく、従来法は種々の難点を有し、工業的に適した方法とはいえない。本発明者らは2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸を製造する方法について種々研究の結果、本発明方法によれば、反応および反応後処理が簡単であり、合成しにくい中間体がなく、反応工程数が少なく、しかも目的化合物が高い収率で得られることを見出し本発明を完成するに至つた。

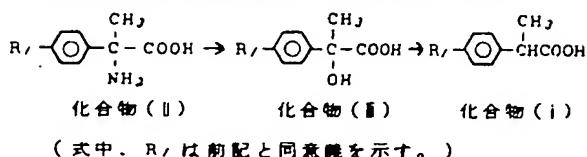
以下に本発明を詳細に説明する。

本発明によれば一般式(Ⅱ)で表わされる化合物(Ⅱ)を酸性水溶液中でジアゾ化分解し、得られる一般式(Ⅲ)で表わされる化合物(Ⅲ)を水素化分解することによって一般式(Ⅰ)で表わされる化合物(Ⅰ)を製造することができる。

で表わされるヒダントインより2-(4-アルキルフェニル)-2-アミノプロピオン酸を合成し、次に2-(4-アルキルフェニル)-2-アミノプロピオン酸のアミノ基をアルキル化し、水素化分解して2-(4-アルキルフェニル)プロピオン酸を得る方法である。この方法は一般式(V)で表わされる化合物から2-(4-アルキルフェニル)-2-アミノプロピオン酸を得る反応で過剰を条件を必要とする上、次のアルキル化反応の後処理が煩雑であるため、水素化分解反応に用いる2-(4-アルキルフェニル)-2-アミノプロピオン酸を精製しなければならない。

特開昭51-95035号記載の方法は一般式 (W) $R_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COCH}_3$ (R_2 は炭素数1~4の直鎖または分枝状低級アルキル基を表す。)で示される化合物にシアノ化ナトリウムまたはシアノ化カリウムと塩酸を作用させ、ついでカ性アルカリで加水分解して2-(4-アルキルフェニル)-2-ヒドロキシプロピオン酸とし、

本発明方法の反応式を示すと次の通りである。



本発明の原料化合物である化合物(Ⅱ)は公知の方法、たとえば特公昭47-18105号公報記載のごとく前記一般式(V)で示されるヒダントインを加水分解する方法に準じて作ることができます。

原料化合物(Ⅱ)から目的化合物(Ⅰ)の製造は次のごとくして行う。

化合物(Ⅱ)を2~5倍モルの酸を含む水溶液に溶かし、これに1~3倍モルの亜硝酸ソーダ水溶液を滴下する。ここで使用する酸としては、塩酸、硫酸、酢酸などがあげられる。反応温度は30~50°Cで行う。反応時間は3~5時間で行う。反応後析出する結晶を分離し、十分に水洗して乾燥すれば化合物(Ⅲ)が得られる。収率は85~90%である。次に化合物(Ⅲ)を

メタノール、エタノール、ローヘキサン、酢酸などの溶媒に溶かし、適当量（一般に約5%）のパラジウム一炭素またはラネニンケルなどの接触還元触媒を加え、常圧～30気圧で水素化分解を行う。温度は常温～70℃が好ましい。水素の吸収が止まつたら触媒を沪過して除去し、沪液を濃縮するか水に注ぎ溶媒で抽出する。抽出溶媒としてエーテル、酢酸エチル、ベンゼン、ローヘキサンなどの水と混合しない有機溶媒であれば使用できる。濃縮液はそのまま、抽出液は濃縮したのち、石油ベンジン、リグロイン、ローヘキサンなどから常法により再結晶すると化合物(1)の白色結晶を得ることができる。收率は80～85%に達する。

以下に本発明の態様を示す実施例をあげる。

実施例1

A : 2-(4-イソブチルフェニル)-2-オキシプロピオン酸の製造

食塩酸71.5gを水22.5mlで稀釈した液に2-(4-イソブチルフェニル)-2-アミノ

プロピオン酸5.8gを溶解し、30℃に保らながら水90mlに溶かした亜硝酸ナトリウム31.8gを搅拌しながら3時間かけて滴下する。析出した結晶を沪過し水洗して乾燥することにより2-(4-イソブチルフェニル)-2-オキシプロピオン酸を得ることができる。收率87%、融点106～107℃。

NMR値: δ_{CDCl_3} ppm : 0.8 s, 0.9 s
 CH_3
 $(\text{CH}_2-\text{C}-)$; 1.63～1.9 s ($>\text{CH}-$); 1.78
 CH_3
 $(\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-)$; 2.37, 2.49 ($>\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$);
7.00～7.49 (C_6H_5-); 7.83 (-OH,
COOH)

IR値: ν_{max} cm⁻¹ : 3430 (-OH);
1740 (-COOH)

B : 2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸の製造
上記で得られた2-(4-イソブチルフェニル)-2-オキシプロピオン酸9.6gを酢酸40mlに溶かし、5gパラジウム一炭素を0.3g加え、温度60℃に保ち水素気流中、常圧で15時間反応させる。反応終了後触媒を沪過して除き、反応液を水300ml中に注ぐ。エーテル200mlで抽出し、そのエーテル層を2回水洗する。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、残渣をローヘキサン10mlに溶かし結晶を析出させると融点74～75℃の白色結晶が得られる。收率83%。このものは標品の2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸と混合しても融点降下を示さず、またこのもののIRスペクトルも標品のIRスペクトルと一致した。

実施例2
実施例1のAで得られる2-(4-イソブチルフェニル)-2-オキシプロピオン酸9.6gをエタノール40mlに溶かし、ラネニンケル3gを加え、温度50℃に保ち水素加圧（約30気圧）下で10時間反応させる。反応後実施例1と同様に処理して融点74～75℃の白色結晶を得る。收率80.5%。このものは標品の2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸と混合しても融点降下を示さず、またこのもののIRスペクトルも標品のIRスペクトルと一致した。

実施例1のAで得られる2-(4-イソブチルフェニル)-2-オキシプロピオン酸9.6gをエタノール40mlに溶かし、ラネニンケル3gを加え、温度50℃に保ち水素加圧（約30気圧）下で10時間反応させる。反応後実施例1と同様に処理して融点74～75℃の白色結晶を得る。收率80.5%。このものは標品の2-(4-イソブチルフェニル)プロピオン酸と混合しても融点降下を示さず、またこのもののIRスペクトルも標品のIRスペクトルと一致した。

特許出願人(102)協和醸酵工業株式会社

代表者 高田 弘

手 続 準 正 書

昭和51年10月28日

特許廳長官 嘉

1. 事件の表示

昭和51年特許出願第109090号

2. 発明の名称

2-(4-アルキルフェニル)プロピオニン酸の製法

3. 準正をする者

事件との係係 特許出願人

郵便番号 100

住所 東京都千代田区大手町一丁目6番1号

名称 (102) 協和醸酵工業株式会社

(TEL: 03-201-7211 内線253)

代表者 高出 弘

4. 準正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

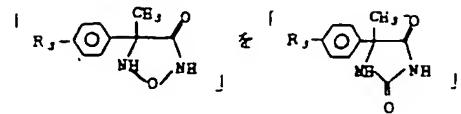
5. 準正の内容

- (1) 明細書第3頁8~9行目「原料のアルキル
フェニル酢酸エステル」を「アルキルフェニル

特許廳

ル酢酸」に訂正する。

(2) 明細書第3頁最下行の



に訂正する。

- (3) 明細書第4頁最下行および同様5頁4行目
の「ヒドロキシプロピオニ酸」を「オキシブ
ロピオニ酸」に訂正する。

SHUSAKU YAMAMOTO

Your R f.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

Laid-Open Publication Date: March 31, 1978

Application No. 51-109090

Filing Date: September 11, 1976

Inventors: A. Yamada et al.

Applicant: Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

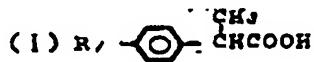
SPECIFICATION

1. Title of the Invention

PRODUCTION METHOD OF 2-(4-ALKYLPHENYL)PROPIONIC ACID

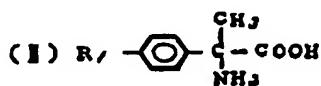
2. Claim

A method for producing 2-(4-alkylphenyl)propionic acid represented by general formula (I):



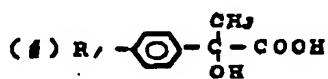
wherein:

2-(4-alkylphenyl)-2-aminopropionic acid represented by general formula (II):



is subjected to diazotization decomposition in aqueous acid solution; and

the obtained 2-(4-alkylphenyl)-2-oxypropionic acid represented by general formula (III):



is subjected to hydrogenolysis

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

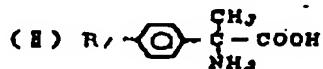
(herein, R₁ is a group selected from alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl and the like).

3. Detailed Description of the Invention

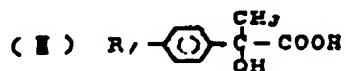
The present invention relates to a method for producing 2-(4-alkylphenyl)propionic acid represented by the general formula (I):



(herein, R₁ is a group selected from alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl and the like) [hereinafter referred to as compound (I)]. More specifically, the present invention relates to a method for producing 2-(4-alkylphenyl)-2-aminopropionic acid represented by general formula (II):



(herein, R₁ indicates the same thing as above) [hereinafter referred to as compound (II)] is subjected to diazotization decomposition in aqueous acid solution; and the resultant 2-(4-alkylphenyl)-2-oxypropionic acid represented by general formula (III):



(herein, R₁ indicates the same thing as above) [hereinafter referred to as compound (III)] is subjected to hydrogenolysis. The objective of the present invention is to provide a novel industrial production method of 2-(4-alkylphenyl)propionic acid.

SHUSAKU YAMAMOTO

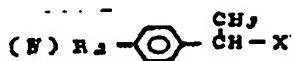
Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

Conventional production methods of 2-(4-alkylphenyl)propionic acid are described in, for example, Japanese Publication for Opposition Nos. 40-7491, 43-22297 and 47-18105, and Japanese Laid-Open Publication No. 51-95035.

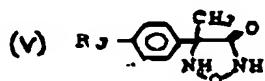
In the method described in Japanese Publication for Opposition No. 40-7491, 2-(4-alkyphenyl)propionic acid is obtained through 4 steps. However, the resultant 2-(4-alkyphenyl)propionic acid contains alkylphenyl acetic ester of the material and it is difficult to be purified.

In the method described in Japanese Publication for Opposition No. 43-22297, 4-alkylphenylethane derivative represented by general formula (IV):



(herein, R_2 is alkyl group, X is nitrile, carboxylate, amide) is hydrolyzed to obtain 2-(4-alkyphenyl)propionic acid. This method has a drawback in that the compound represented by general formula (IV) is difficult to synthesize.

In the method described in Japanese Publication for Opposition No. 47-18105, 2-(4-alkyphenyl)-2-aminopropionic acid is synthesized from hydantoin represented by general formula (V):



(herein, R_2 is alkyl group), and amino group of 2-(4-alkyphenyl)-2-aminopropionic acid is alkylated and subjected

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japan se Laid-Open Publication No. 53-34745

to hydrogenolysis to obtain 2-(4-alkyphenyl)propionic acid. This method requires severe conditions for reaction to obtain 2-(4-alkyphenyl)-2-aminopropionic acid from the compound represented by general formula (V). Also, post processing of the subsequent alkylation reaction is troublesome. Thus, 2-(4-alkyphenyl)-2-alkylaminopropionic acid is required to be purified.

In the method described in Japanese Laid-Open Publication No. 51-95035, a compound represented by general formula (VI):



(herein, R_4 is linear or branch shape lower alkyl group where the number of carbons is 1-4) is reacted with sodium cyanide or potassium cyanide and hydrochloric acid, and then hydrolyzed with caustic alkali to obtain 2-(4-alkylphenyl)-2-hydroxyaminopropionic acid, and the compound obtained is subjected to hydrogenolysis to obtain 2-(4-alkyphenyl)propionic acid. This method has problems in that the yield of 2-(4-alkyphenyl)-2-hydroxyaminopropionic acid is low and cyanide gas is generated during operation. Thus, the method is not industrially advantageous.

As described above, the conventional methods have various problems and are not industrially advantageous. As a result of studies on methods for producing 2-(4-alkyphenyl)propionic acid, the present inventors found that, according to the method of the present invention, reaction and post-processing of the reaction are easy, there is no intermediate which is difficult to be synthesized, the number of steps is low, and the target compounds can be obtained in high yield, and complete the present invention.

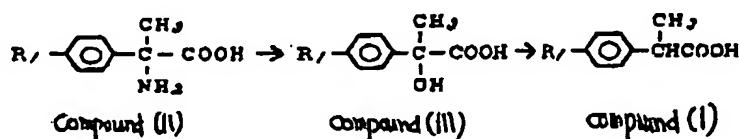
SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351
 Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

Hereinafter, the present invention will be described in detail.

According to the present invention, the compound (II) represented by general formula (II) is subjected to diazotization decomposition in an acid aqueous solution. The resultant compound (III) represented by general formula (III) is subjected to hydrogenolysis. Thus, the compound (I) is represented by general formula (I).

The reaction formula of the method of the present invention is as follows.



(Herein, R₁ denotes the same thing as above.)

The material compound of the present invention, compound (II) is obtained by following a known method. For example, it can be obtained by hydrolyzing hydantoin represented by general formula (V) as in a method described in Japanese Publication for Opposition No. 47-18105.

The target compound (I) is produced from the material compound (II) as follows.

Compound (II) is dissolved in an aqueous solution including acid 2-5 times in mol. An aqueous solution of nitrite soda 1-3 times in mol is added dropwise. The acid used may be hydrochloric acid, sulfuric acid, acetic acid or the like. The reaction temperature is 30-50°C. The time for reaction is 3-5 hours. After reaction, the precipitated

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

crystal is filtered, washed with water sufficiently, and dried. Thus, compound (III) is obtained. The yield is 85-90%. Next, compound (III) is dissolved in a solvent such as methanol, ethanol, n-hexane, acetic acid or the like. Then, an appropriate amount (in general, about 5%) of contact reduction catalyst such as palladium-carbon or Raney nickel is added and hydrogenolysis is performed at a pressure between atmospheric pressure and 30 atmospheres. The preferable temperature is between ambient temperature and 70°C. When absorption of hydrogen stops, the catalyst is filtered out. Then, the filtrate is concentrated or poured into water and extracted with solvent. As an extraction solvent, organic solvent which is not mixed with water, such as ether, ethyl acetate, benzene, n-hexane or the like may be used. If concentrate is used, as it is, and if an extracted liquid is used, after concentration, recrystallization is performed from petroleum benzin, ligroin, or n-hexane by the usual method. Thus, white crystals of compound (I) can be obtained. The yield is 80-85%.

Hereinafter, examples showing the embodiments of the present invention will be described.

Example 1

A: Production of 2-(4-isobutylphenyl)-2-oxypropionic acid

45 g of 2-(4-isobutylphenyl)-2-aminopropionic acid was dissolved in a liquid obtained by diluting 71.5 ml of concentrated hydrochloric acid in 225 ml of water. A solution of 31.8 g of sodium nitrite dissolved in 90 ml of water was added dropwise thereto over 3 hours, while being stirred, with the temperature kept at 30°C. The precipitated crystals were filtered, washed with water and dried. Thus, 2-(4-isobutylphenyl)-2-oxypropionic acid can

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

be obtained. The yield was 87% and melting point was 106-107°C.

NMR : $\delta_{\text{CDCl}_3/\text{TMS}}^{\text{ppm}}$: 0.8 s, 0.9 s
 $(\text{CH}_3 > \text{C} -) ; 1.6 s \sim 1.7 s (> \text{CH} -) ; 1.7 s$
 $(\text{CH}_3 > \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\text{C}}} -) ; 2.7 s, 2.9 s (> \text{C}-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_5) ;$
 $7.00 \sim 7.47 (-\text{C}_6\text{H}_5 -) ; 7.8 s (-\text{OH})$
 COOH
IR : $\nu_{\text{KBr}}^{\text{cm}^{-1}}$: 3430 (-OH) ;
1740 (-COOH)

B: Production of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid

9.6 g of the obtained 2-(4-isobutylphenyl)-2-oxypropionic acid was dissolved in 40 ml of acetic acid. 1.5 g of 5% palladium-carbon was added thereto and reacted for 7 hours under high hydrogen partial pressure (about 30 atmospheres), with the temperature kept at 60°C. The catalyst was filtered out and the filtrate was concentrated. The residue was dissolved in 10 ml of n-hexane, and crystals are precipitated. The precipitated crystals are filtered and dried. Thus, white crystals having melting point of 74-75°C was obtained. The yield was 85%. The product did not exhibit any drop in melting point even when it was mixed with an authentic sample of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid. The IR spectrum of the product matches that of an authentic sample.

Example 2

9.6 g of 2-(4-isobutylphenyl)-2-oxypropionic acid obtained in Example 1-A was dissolved in 40 ml of ethanol. 3 g of Raney nickel was added thereto and reacted for 10 hours under high hydrogen partial pressure (about 30

SHUSAKU YAMAMOTO**Your Ref.: CD01351****Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745**

atmospheres), with the temperature kept at 50°C. After the reaction, processes similar to those of Example 1 were performed. White crystals having melting point of 74-75°C was obtained. The yield was 80.5%. The product did not exhibit any drop in melting point even when it was mixed with an authentic sample of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid. The IR spectrum of the product matches that of an authentic sample.

Example 3

9.6 g of 2-(4-isobutylphenyl)-2-oxypropionic acid obtained in Example 1-A and 5 g of sulfuric acid were dissolved in 40 ml of acetic acid. 0.5 g of palladium-carbon was added thereto and reacted for 15 hours under hydrogen gas at atmospheric pressure, with the temperature kept at 60°C. After the reaction, the reaction solution was poured into 300 ml of water. The reaction solution was extracted with 200 ml of ether. The ether layer was washed with water twice. The resultant solution is dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated. Then, the residue was dissolved in 10 ml of n-hexane and crystals were precipitated. Thus, white crystals having a melting point of 74-75°C was obtained. The yield was 83%. The product did not exhibit any drop in melting point even when it was mixed with an authentic sample of 2-(4-isobutylphenyl)propionic acid. The IR spectrum of the product matches that of an authentic sample.

SHUSAKU YAMAMOTO

Your Ref.: CD01351

Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745

AMENDMENT

Date: October 28, 1976

To: Commissioner of the Patent Office

1. Identification of the Case

Patent Application No. 51-109090

2. Title of the Invention

PRODUCTION METHOD OF 2-(4-ALKYLPHENYL)PROPIONIC ACID

3. Party Submitting Amendment

Relationship with the case: Applicant

Postal code: 100

Address: 1-6-1, Ote-machi, Chiyoda-ku, Tokyo

Name: (102) Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

(Tel: 03-201-7211 Extension number: 253)

Representative: Hiroshi TAKADA

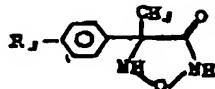
4. Item to be Amended

Detailed Description of the Invention section in Specification

5. Amendments

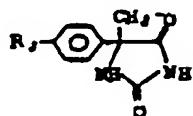
(1) The description "alkylphenyl acetic ester of the material" in lines 8-9 on page 3 of the specification is amended to "alkylphenyl acetic acid".

(2)



SHUSAKU YAMAMOTO**Your Ref.: CD01351****Japanese Laid-Open Publication No. 53-34745**

in the last line on page 3 of the specification is amended to:



(3) The description "hydroxypropionic acid" in the last line of page 4 and the fourth line on page 5 of the specification is amended to "oxypropionic acid".